Aus der Chirurgischen Universitäts-Klinik Bern (Prof. Dr. K. Lenggenhager)

Toxische Autolysatstoffe im Menschenblut

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der
Würde eines Doctor medicinae der Universität Bern

vorgelegt von

Heinz Schläfli
von Horriwil (Soloth.)

Buchdruckerei Turbenthal, Robert Furrers Erben 1944

Aus der Chirurgischen Universitäts-Klinik Bern (Prof. Dr. K. Lenggenhager)

Toxische Autolysatstoffe im Menschenblut

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der
Würde eines Doctor medicinae der Universität Bern

vorgelegt von

Heinz Schläfli
von Horriwil (Soloth.)

Buchdruckerei Turbenthal, Robert Furrers Erben 1944

Auf Antrag des Herrn Prof. Dr. K. Lenggenhager von der medizinischen Fakultät zum Druck als Dissertation genehmigt.

Bern, den 8. Dezember 1943.

Der Dekan der Med. Fakultät:
Prof. Dr. E. Glanzmann.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

I. Einleitung

Unter den körpereigenen Wirkstoffen nehmen die sogenannten «Früh- und Spätgifte» eine Sonderstellung ein.

Unter der Bezeichnung «Frühgifte» versteht man einen äußerst toxischen Stoff, der in ganz frisch defibriniertem Blut wie auch in ganz frischem Muskelpreßsaft mit rasch vorübergehender Wirkung vorkommt. Nachdem die Toxizität der Frühgifte vorerst der aus Kernzerfallsprodukten entstehenden Adenosinphosphorsäure (König), nach anderen Autoren wiederum schädlichen Zellstoffen der Blutplättchen zugeschrieben wurde, konnte schließlich Lenggenhager (1) anhand seiner eingehenden Untersuchungen über die Blutgerinnung zeigen, daß die «Frühgifte» mit dem Thrombin identisch sind. Währenddem der Verfasser bereits im Thrombin die Ursache der postoperativen Thrombose gesehen hat, wurde nun auch erkannt, daß der Frühgifttod durch intravasale Gerinnselbildung mit Embolisierung der verschiedenen Organe bedingt ist.

Als «Spätgifte» bezeichnet man demgegenüber toxische Stoffe, die im steril angefertigten Muskelpreßsaftautolysat bei 37 ° nach ca. 24 Stunden und später entstehen.

Zum Unterschied von den Frühgiften, denen eine stark blutdrucksenkende Wirkung zukommt, sollen die Spätgifte den Druck in der Regel erhöhen. Auch ist die Tatsache längst bekannt, daß beim autolytischen Eiweißabbau selbst körpereigener Substanzen äußerst toxische Zwischenstufen entstehen und während längerer Zeit pharmakologisch wirksam bleiben können. Als Beispiel sei nur der Peptonschock erwähnt.

Im Gegensatz zu den «Frühgiften» sind die Untersuchungen zur Abklärung der Art und Wirksamkeit der «Spätgifte» noch keineswegs abgeschlossen. Sie stecken im Gegenteil noch in ihren Anfängen, was wohl darauf zurückzuführen ist, daß wir es hier mit einem weit schwierigeren, weil komplexen Begriff zu tun haben. Nach dem heutigen Stand der diesbezüglichen Untersuchungen darf nämlich angenommen werden, daß es sich bei den «Spätgiften» um mehrere

toxisch wirksame Stoffe handelt, die entweder nebeneinander in verschiedener Weise wirksam sind, oder aber, was eher anzunehmen ist, sich in ihrer Wirksamkeit gegenseitig beeinflussen (Summation, Potenzierung der Wirkung). In seiner Arbeit über «Kreislaufwirksame Gewebsprodukte» schreibt Riegler (2) beispielsweise: «Die ständig zunehmende Zahl neuer, im Gewebe entdeckter Substanzen mit pharmakodynamischen Eigenschaften wirft immer dringlicher die Frage nach deren Bedeutung für den Organismus auf. Der Lösung dieser Frage stehen aber mannigfache Schwierigkeiten entgegen. Nicht die kleinste davon ist die häufig im Tierversuch zu beobachtende Ähnlichkeit der Wirkung dieser Substanzen. Dadurch wird aber die Feststellung und Abgrenzung ihres physiologischen Geltungsbereiches sehr erschwert. Eine nicht wesentlich geringere Schwierigkeit bereitet ferner ihre gegenseitige Unterscheidung. Bei ihrer Definierung ist man häufig aus Mangel an Kenntnis ihres chemischen Aufbaus allein auf das Ergebnis der pharmakologischen Analyse angewiesen, wobei keineswegs in jedem Fall mit völliger Sicherheit feststellbar ist, ob die an verschiedenen Testobjekten beobachteten Wirkungen auch wirklich auf ein und denselben Stoff zurückgehen».

Freund (3) hat nach ausgedehnten Untersuchungen im Jahre 1935 die pharmakologischen Kennzeichen der «Spätgifte» folgendermaßen zusammengefaßt: 1. Gefäßverengerung am isolierten Gefäßpräparat. 2. Gelegentlich geringe Blutdrucksteigerung. 3. Erregung am überlebenden Darm und Uterus. 4. Verstärkung der Digitaliswirkung bei i. v. Injektion am Frosch. 5. Hemmung der Muscarinwirkung am überlebenden Froschherzen. 1. Abtötungswirkung auf Milzbrandbazillen.

Nach obigem Autor gehört das Tyramin zu den von ihm als Spätgifte bezeichneten Zellzerfallsprodukten, welche sich nach unspezifischen Reizen und unter pathologischen Bedingungen im Serum finden. So fand er Auftreten von Tyramin im Blut bei «blassem Hochdruck», währenddem es im normalen Blut und bei essentiellem Hochdruck fehlen sollte. «Zipf und Mitarbeiter» (4) konnten in Hunderten von Versuchen mit Preßsäften, wässerigen, alkoholischen Trichloressigsäureextrakten, und durch fermentative Aufschließung gewonnenen Hydrolysaten aus Organen und Blut nie tyraminartige Stoffe nachweisen. Sie deuteten jedoch auf die Möglichkeit einer intravitalen Bildung von Tyramin unter pathologischen Bedingungen

hin, nachdem der Nachweis der Decarboxylierung von Tyrosin durch tierisches Gewebe erbracht werden konnte.

Verschiedene Autoren suchten andere pharmakologisch wirksame Substanzen als «Spätgifte» zu identifizieren, wobei wir in der Literatur immer wieder auf die bereits bei der Frühgiftforschung erwähnte Adenosinphosphorsäure, gelegentlich auch auf Protamine und Histone, und nicht zuletzt auch auf Histamin in den sich aus Tierversuchen oft widersprechenden Ergebnissen und Erläuterungen stoßen. In diesem Zusammenhang seien noch die von Freund gemachten Beobachtungen erwähnt, nach denen gerade während der Gerinnung biologisch wirksame Substanzen entstehen können, währenddem Bischof und Mitarbeiter (5) beispielsweise zeigen konnten, daß das biologisch unwirksame Acetylcholin des Blutes durch schonende chemische Behandlung in biologisch wirksames Acetylcholin übergeführt wird. Endlich sei auch noch auf die Vermutung Handovsky's (6) hingewiesen, daß auch Veränderungen im Kolloidbestand des Blutes bezw. des Serums imstande seien, Blut und Serum bestimmte Wirkungen zu verleihen.

Ausgangspunkt für diese Arbeit bildeten einerseits die von Lenggenhager (7) in seiner Arbeit über «Das Problem der Lungenembolie» beschriebenen Tierversuche mit Menschenblutautolysat, anderseits eine Anzahl klinischer Krankheitsbilder (aus dem Beobachtungsmaterial der chirurg. Klinik Bern), die anhand bestimmter Symptome auf das Vorhandensein toxischer Stoffe im sterilen Blutautolysat aufmerksam machten.

I. Lenggenhager begründete mit seinen Versuchen für mittlere und kleine Lungenembolien eine neue «toxische Reflextheorie», gegenüber der bisherigen des mechanischen Reflextodes via Gefäßwandreizung, die bekanntlich auch im Tierversuch nie belegt werden konnte. Nicht in Betracht fallen dabei größere und große Embolien, bei denen durch grobe Verlegung einer ganzen Lungenarterie mechanische Erklärungen für die Todesursache gegeben sind. Diese Fälle, bei denen die Pat. bei allmählich abnehmender Herzfunktion unter maximaler Zyanose buchstäblich an Erstickung zugrunde gehen, zeigen denn auch nichts von einem tödlichen Reflex (Minuten-Herztod), wie er bei mittleren und kleinen Embolien gelegentlich beobachtet werden kann, neben den allerdings auch nicht seltenen Fällen

von relativ frischen Lungenembolien, die, ohne überhaupt klinische Symptome ausgelöst zu haben, erst bei der Sektion entdeckt werden. Anderseits können die immerhin seltenen Fälle großer Embolien, bei denen der gesamte Pulmonararterienquerschnitt annähernd total verlegt wird und die, sofern die Verlegung plötzlich geschieht, unter extremer Blässe ebenfalls zu einem raschen Tod führen, via Gehirnanaemie zum Tode führen. Die Annahme eines Reflexes ist also auch hier überflüssig.

Im übrigen gelang es Lenggenhager, seine Theorie des toxischen Reflextodes in einem gewissen Prozentsatz am Tierversuch drastisch zu demonstrieren. Er ging dabei von bekannten Beobachtungen aus, daß in vielen Fällen die postoperative Lungenembolie ihre Vorboten hat. Von diesen Prodromen, die klinisch erst mehr oder weniger längere Zeit nach Auftreten der Thrombose einsetzen, seien erwähnt: Plötzliche Pulssteigerung, gelegentlich leichte Temperaturerhöhung, leichte Unruhe, Andeutung von Übelkeit, leises Frösteln, Angstegfühle und evtl. Arythmie-Symptome, die besonders bei sensiblen Personen gelegentlich zu beobachten sind. Lenggenhager ging weiterhin von Beobachtungen aus, daß frische Blutgerinnsel, die im allgemeinen eine recht gut zusammenhaftende Masse bilden, nach einigen Tagen lockerer werden und in der Folge sogar zerfallen können, wie er dies auch bei steril im Brutschrank aufbewahrten Gerinnseln feststellen konnte. Damit zerfällt also das Gerinnsel mehr oder weniger durch einen autolytischen, sterilen Prozeß wobei neben dem Fibrin auch andere Eiweißkörper abgebaut werden. Nach Henschen ist nun bekannt, daß Autolysate von tierischen Eiweißkörpern, wenn sie dem Körper parenteral einverleibt werden, unter Umständen sehr toxisch wirken können. Da nun ein intravasaler Thrombus der Autolyse ebenfalls teilweise anheimfällt (äußerlich durch Lockerung und Zerfall sichtbar), sind auch hier die Bedingungen zur Bildung von Giftstoffen gegeben. Um die Existenz von Autolysatgiften aus dem Blutkoagulum zu beweisen, stellte Lenggenhager von verschiedenen Menschenblutsorten jeweils 4 Proben an: Die eine aus normalem sterilem Menschenblut, die andere aus einem leicht alkalischen, die dritte aus einem leicht sauer gemachten sterilen Menschenblut. Diese 3 Proben kamen luftdicht verschlossen für ca. 12 Tage in den Brutschrank während die 4. Probe normalen Blutes in den Kühlschrank kam. Für seine Versuche verwendete er gewöhnliche Blutkoagula, die sich von echten

roten Thromben nur durch die quantitative Zusammensetzung unterscheiden. Nach 8—12 Tagen wurden die durch partiellen Zerfall der Blutgerinnsel entstandenen, filtrierten Autolysate, nachdem ihre Keimfreiheit erwiesen war, Kaninchen i. v. injiziert. Als Resultat wurden unter 10 normalen Menschenblutsorten zweimal im normalen und sauren Autolysat typische Gifte gefunden, nicht aber in den basischen Autolysaten und ebensowenig in der Kühlschrankprobe. Ebenso konnten giftige Autolysate durch nachträglichen Zusatz von etwas Alkali sofort entgiftet werden. Die i. v. Injection (1,5—2 ccm) der giftigen Autolysate brachte die Herzfunktion am Kaninchen sofort zum Erlöschen, doch gelang es, die Herzwirkung durch intrakardiale Injection von ca. 5—10 ccm 2½ % Na. phosphoric. Lösung reversibel zu gestalten.

Lenggenhager begründet in seiner Arbeit die Annahme, daß diese Versuche mit einigem Recht auf den Menschen übertragen werden dürfen. Es wird auch verständlich, warum die rasch nach Operationen auftretenden, meist massigen Lungenembolien viel weniger häufig das Bild des Reflextodes zeigen, indem zu dieser Zeit die Gifte wohl nur ausnahmsweise schon in genügender Menge gebildet worden sind. Daß die arteriellen Embolien (und Embolien, ausgehend von einem Kugelthrombus des re. Herzens) mit geringen Allgemeinerscheinungen verbunden sind, erklärt Lenggenhager damit, daß im ersteren Falle die Thromben in einem nicht sauren, sondern leicht alkalischen Milieu stattfinden und (in beiden Fällen) ihre evtl. Gifte durch die rasche Blutströmung vorzu weggeführt werden, während dieselben sich in den durch den Thrombus ganz verlegten Venen anhäufen und in größerer Konzentration beim Thrombuszerfall frei werden.

II. Klinische Krankheitsbilder aus der chirurg. Universitätsklinik Bern

Fall I.

25j. Patient mit Leberschußverletzung.

Eintrittsbefund am 8. 10. 1936: Das ganze Abdomen ist überall leicht gespannt, besonders in der Lebergegend re. Ein Erguß läßt sich vorerst nicht nachweisen. Temp. 36,8; Puls 78; Hgl. 92 %; Leucocyten 27 000. Allgemeinbefinden gut.

Verlauf: Am nächsten Tag wird der Puls schwächer und steigt auf 120. Temp. 37,0. Die Anaemie nimmt zu (Hgl. 87 %). Bluttransfusion 450 ccm. Am 11. 10. steigt die Temp. auf 39 ° und bewegt sich in den folgenden Tagen zwischen 37,5 und 38,8. Abdomen in der Lebergegend re. stark

druckschmerzhaft, Hgl. am 13. 10. auf 50 % abgesunken. Leucocyten: 11 700. Allgemeinzustand gut. Vom 14. auf 15. 10. kurzes Absinken der Temp. auf 36,4. Ab 15. 10. abends plötzlich zunehmende Schmerzen in der re. Flanke, Temperaturanstieg bis 17. 10. auf 39 °. Puls 100. Lokalisierter peritonitischer Befund in der re. Flanke mit großer, schmerzhafter Resistenz, Défense und deutlichem Entlastungsschmerz. In der Annahme eines abgesackten, infizierten Haematoms wird am 18. 10. das Abdomen im Lokalanaestesie durch kleinen Wechselschnitt über der schmerzhaften Resistenz in der re. Flanke eröffnet (Lenggenhager). Man stößt dabei unerwartet auf ein abgesacktes Haematom zwischen Coecum und Bauchwand. Das darin enthaltene flüssige Blut zeigt schon starke Abbauvorgänge, ist dunkel verfärbt, und erweist sich bacteriologisch als steril! Drainage mit Vioformgazestreifen. Am 19. 10. subjektive Besserung (Patient äußert keine Schmerzen mehr), rascher Temperatur- und Pulsabfall. Hgl. 67 %; Leucocyten: 6800. Am 22. 10. Entfernung des Drainstreifens, Temperatur und Puls normal. Allgemeinbefinden sehr gut. Patient steht am 30. 10. erstmals auf und wird am 13. 11. geheilt entlassen.

Fall II.

29j. Patient mit Schädelfraktur an der Hinterhautschuppe. Contusio cerebri am re. Temporal- und Frontallappen mit großem subduralem Haematom.

Eintrittsbefund am 15. 10.: Patient völlig bewußtlos, zeigt deutliche Nackenstarre. Keine pathologischen Reflexe, letztere jedoch bds. gesteigert. Temp. 37,8; Puls 60; Leucocyten 20 000. L. P.: Stark bluthaltiger Liquor, Druck 350 mm H. 20. Nach Temperaturanstieg auf 39 ° Trepanation am Einweisungstag und Entfernung des subduralen Haematoms. Patient bleibt 5 Tage bewußtlos, während die Temperatur kontinuierlich abfällt. Am 31. 10. Sensorium etwas freier, erkennt seine Angehörigen und streckt ihnen die Hand entgegen. Temp. 37 °, Puls 83. L. P.: Liquor leicht blutig, Druck 120, nach Ablassen von 20 ccm noch 70.

Am 1. 11. erneut Temperatur- und Pulsanstieg. Patient wieder zunehmend soporös. Anfallsweise auftretende Zuckungen um den li. Mundwinkel, die sich am 2. 11. auch auf die li. obere und untere Extremität ausdehnen. Am 3. 11. vollständige Hemiparese links. Temp. erreicht 38,5 °. Puls 128. L. P.: Liquor xanthochrom, Druck 120. Operative Revision: Epidural zeigt sich kein neues Haematom, auch subdural ist kein wesentlicher neuer Bluterguß nachweisbar. Aus dem unteren Frontallappen entleert sich etwas altes, bräunlich-schwarzes Blut (steril?). Am 4. 11. Patient in tiefem Sopor, Temp. 39 °, Puls 120. Exitus letalis.

Aus dem Sektionsbefund (Prof. Dettling): Am Hinterhauptbein eine aufsteigende Frakturlinie der Basis, in der Mittellinie beginnend und leicht schräg nach li. aufwärts ziehend, noch 1½ cm ins Scheitelbein. Um die Trepanationsstellen innen ein Belag von geronnenem Blut, in geringem Umfang, nur mm-dick. Die harte Hirnhaut prall gespannt, violett unterlaufen. Ihr auflagernd um die Trepanationsstellen wenig geronnenes Blut. Unter der harten Hirnhaut fließen einige ccm altes

flüssiges Blut von bräunlichem Ton ab. Der hintere Schädelboden ist bds. mit 1—2 mm dickem schwarzen Blutgerinnsel bedeckt. In der hinteren Schädelbasisgrube hat sich die harte Hirnhaut li. vom Knochen abgehoben, 3 cm weit über die Frakturstelle, mit wenig flüssigem Blut. Hirnbasis: Die Gyri orbitales re. blutig erweicht, in Ausdehnung von 2½ cm und noch etwas nach hinten ziehend, auf 2 cm auslaufend alles erweicht. Trichter mit Blut gefüllt. Punktförmige Blutungen in Rinde und Mark, aber nicht massiv. Die Hirnnervenabgänge liegen nicht in Blutungen. An der Basis des Kleinhirns li. nur eine kleine subpiale Blutung. Die weiche Hirnhaut schimmert gut durch, sehr stark blutgefüllt. In den Seitenkammern im vord. und hint. Horn wenig flüssiges Blut. 3. und 4. Hirnkammer etwas blutig bestrichen, aber keine Blutansammlung. Mark des Kleinhirns weiß. Auf den Hirnschnitten fällt sonst nichts besonderes auf. Im Talamus keine Blutung. In der Schädelbasis sonst keine Frakturen, im Wirbelkanal kein Blut. Aus der Schädelhöhle liefen im ganzen 45 ccm flüssiges und geronnenes Blut aus.

Fall III.

44j. Patient. Seit 4 Wochen Kopfschmerzen in der Stirngegend, mehr li. als re. Nie Fieber. Schlechter affectiver Rapport. Spontane Auskunft oder Klagen werden nicht geäußert. Verharrt oft in stereotypen Körperstellungen. Neurologische Diagnose: Tumor, evtl. chron. Durahaematom in der li. Hemisphäre, parietooccipital, evtl. auch in der Tiefe.

Verlauf: 17. 2. Sensorium leicht getrübt, klagt über mäßige Kopfschmerzen in der li. Hirngegend. Kein Erbrechen. Liegt meist zusammengekrümmt im Bett und döst vor sich hin. Weckbarkeit gut. Temperatur und Puls normal.

In den folgenden Tagen zunehmende Verschlechterung des Zustandes. Am 24. 2. abends (nach Ventriculogramm) Temperaturanstieg, zunehmende Benommenheit. Erholt sich wieder in den folgenden Tagen. Am 28. 2. erneut Temperatur- und Pulsanstieg (37,8; 100), zunehmende Somnolenz. Operation am 1. 3. Patient ist auf dem Operationstisch nicht mehr ansprechbar.

Operationsbericht (Lenggenhager): Osteoplastischer Haut-Knochenlappen li., welcher die ganze parietale und die Hälfte des occipitalen Lappens freilegt. Dura gespannt, bläulich durchschimmernd. Unterbindung der Duragefäße und kreuzförmiges Eröffnen der Dura. Letztere leicht abziehbar. Darunter ist das Gehirn von einem blutigen Pannus überzogen. Fast der ganze Bezirk des freiliegenden Lappens weist diese Veränderung auf. In den oberen, vorderen Partien kann ein braunrotes Häutchen abgezogen werden, wie bei Pachymeningitis haemorrhagica. An einzelnen Stellen leicht braungelbe Verfärbung der Hirnrinde durch abgebautes Blut.

Stumpfe Sondierung des Gehirns ergibt in der hinteren mittleren Partie des Partialhirns und den vorderen Occipitalwindungen ca. 1 cm tief einen derben Tumor. Excision von Gehirnrinde im Bereich der vordersten Occipital- und hintersten mittleren Parietalwindung von ca. 4 cm Länge und 2 cm Breite. Man stößt ungefähr 2 cm unter der Gehirnoberfläche auf eine

Haematomhöhle, aus welcher sich ca. 15 ccm ölig-sirupöse, schokoladebraune Flüssigkeit ergießen. Es gelingt, einen 4:3:2 cm großen, gut abgekapselten, haemorrhagischen Tumor durch allmähliches Auslösen zu entfernen, der nicht bis in die Ventrikel reichte. In der Mitte zeigte die Tumorkapsel ein Loch, aus welchem die schokoladefarbene Flüssigkeit austrat und zwischen Tumor und Gehirn auf der Vorderfläche des Tumors und auf der Hirnoberfläche sich befand. Nach unten reichte der Tumor bis dicht unter die Hirnrinde. Er konnte total entfernt werden.

Pathologisch-anatomische Diagnose (Prof. Wegelin): Haemorrhagisch infarziertes Gliom oder Meningeom.

Postoperativer Verlauf: Am 2. 3. reagiert Patient wieder auf Anruf und versucht am 3. 3. bereits wieder zu sprechen. Gibt unartikulierte, sinnlose Töne von sich. Temperatur und Puls kehren kontinuierlich bis 5. 3. zur Norm zurück. Am 6. 3. gibt Patient bereits wieder eine kurze, einsilbige Antwort. Am 8. 3. stellt Pat. spontan Fragen. Erinnert sich an Gesichter, die Pat. vor der Operation gesehen hat. Das Allgemeinbefinden bessert sich täglich, Patient singt, habe seit der Operation keine Kopfschmerzen mehr. Entlassung Ende April.

Fall IV.

55j. Patient. Seit 5 Monaten allmählich zunehmende Kopfschmerzen, in letzter Zeit anfallsweise in Stirn- und Hinterhauptgegend, sowie auf ganzer re. Kopfseite aufgetreten. Seit 6 Wochen völlig arbeitsunfähig, zeitweise Brechreiz.

Schädel-Rö.: Tumor in der Gegend des hint. Teils des re. Seitenventrikels mit Verkalkungen.

Neurologische Diagnose: Tumor oder Aneurysma.

Verlauf: 16. 5. Pat. ist somnolent, gibt nur mühsam, aber klare Auskunft. Erinnerungsvermögen stark herabgesetzt. Reflexe bds. o. B. Temp. 36,5; Puls 80; Bldr: 165/110. S. R. 3/13 mm. L. P. (9.5.): Liquor xanthochrom, leicht getrübt, Druck 110. Zellen: 7/3 Leucocyten, massenhaft Erythrocyten. Pandy ++. 18. 5. Pat. weniger somnolent, gesprächig. Augenhintergrund bds. o. B. Abends wieder heftigste Kopfschmerzen. Temp. und Puls normal. 20. 5. Diagnose nach Ventriculogramm: Tumor in der Gegend des hint. Teils des re. Seitenventrikels mit Verkalkungen. 21. 5. L. P.: Liquor xanthochrom, klar, Druck 180/110. Pat. wird nach L. P. wieder etwas ansprechbar. Reflexe wieder vorhanden. 23. 5. Pat. ist klar und zeigt besseres Aussehen. Temp. auf 36,4 gefallen, Puls 80. Abends erneut Temp.- und Pulsanstieg. 24. 5. Pat. wird zunehmend somnolent. Temp. 38,4, Puls 110. L. P.: Liquor blutig, Druck 240/100. Bldr. 185/115. 25. 5. Somnolenz unverändert. L. P.: Liquor xanthochrom, Druck 130. Zellen 63/3. Pandy, Nonne +. Nach der L. P. Pat. etwas ansprechbar nach Anschreien. Bronchopneumonische Herde in beiden Unterlappen. Atmung groß, frequent, schnarchend. Steiler Temperatur- und Pulsanstieg, abends 39,4, 160. Bluttransfusion 420 ccm. L. P.: Druck 240/100 (30 ccm Liquor). 26. 5. Pat. ist

vollkommen soporös, Reflexe bds. erloschen. Temp. 40 °, Puls 140. Operativer Eingriff. Während der Operation Bluttransfusion und Tutofusininfusion, da der Bldr. vorübergehend auf 70 sank. Nach dem Eingriff ist Pat. weiterhin tief soporös. 27. 5. 10 Stunden nach der Operation Exitus letalis.

Aus dem Operationsbericht: Freilegen des re. Parietal- und Schläfenlappens durch dorsal-konvexen Lappenschnitt. Dura nicht abnorm gespannt. Bei Eröffnung derselben quillt mäßig viel altes, dunkles, flüssiges Blut hervor (5—10 ccm). Die Dura selbst erweist sich als verdickt, ist an der Unterfläche gelblich imbibiert. Sie weist ca. doppelte Dicke auf. Unter der leicht abziehbaren Dura findet sich ein braun-gelbliches Häutchen von ca. 0,5 mm Dicke. Letzteres legt sich eng über das Gehirn, kann jedoch gut abgezogen werden. An einzelnen Stellen ist es mit der Dura verwachsen. Unter diesem Häutchen kommt ein normal ausschauendes Hirn zum Vorschein, dessen Leptomeninx stellenweise etwas verdickt ist. Zwischen der Pia und dem beschriebenen Häutchen liegt stellenweise noch etwas flüssiges, altes Blut. Hirnwindungen nicht abgeplattet. Der Ausgangspunkt der Pachymeningitis haemorrhagica kann nicht festgestellt werden. Die Veränderungen ziehen sich vom Operationsfeld gleichmäßig nach allen Seiten unter die Knochenränder hin. (Anschließend Eröffnung des re. Ventrikels nach Nadelpunction. Entfernung eines haselnußgroßen Geschwülstchens = verkalkter Plexus.)

Pathologisch-anatomische Diagnose: Pachymeningitis haemorrhagica interna. Verkalkter Plexus chorioideus.

Aus dem Sektionsprotokoll (Prof. Wegelin): Status nach Trepanation des Schädels mit Eröffnung des re. Seitenventrikels; Hydrocephalus internus. Lobuläre Pneumonie (nicht massiv). Pachymeningitis haemorrh. des ganzen rechten Großhirnhemisphaeriums.

II. Eigene Versuche

Herstellung von Blutautolysaten: je 10 ccm steril entnommenes Menschenblut (Bezeichnung A, B, C, etc.) werden in drei sterilen Glasröhrchen mit möglichst geringem Luftraum luftdicht verschlossen und für 8—12 Tage in den Brutschrank gestellt. (Diese Brutschrankdauer wird gewählt, weil der Eintritt der an der chirurgischen Klinik erfolgten Embolie fälle ungefähr 12 Tage nach der Operation liegt.) Die eine Probe erhält als Zusatz 1 ccm $^1/_{10}$ n Salzsäure (As, Bs etc.), die 2. Probe 1 ccm $^1/_{10}$ n. Natronlauge (Al, Bl, etc.), die 3. bleibt ohne Zusatz (A B, etc.). Alle Proben gerinnen. Nach 8—12 Tagen werden die durch partiellen Zerfall der Blutgerinnsel ent-

standenen, alle paar Tage durchgeschüttelten, filtrierten Autolysate, nachdem ihre Keimfreiheit mikroskopisch erwiesen war, zu Versuchen an Mensch und Tier verwendet.

1. Versuche am isolierten Froschherz

2 ccm Ringerlösung werden bei jedem Versuch durch die entsprechende Menge Blutautolysat ersetzt und die Herzaktionen an einem mit Zeatmessung versehenen Kymographen registriert. Der osmot. Druck der Autolysate wird durch tropfweise Zugabe von Aqua dest. der Ringerlösung angepaßt (0,7 %). 25 verschiedene Blutautolysate werden auf ihre Herzwirkung am Frosch untersucht.

Resultate:

a) Unverdünnte Autolysate: Alle 3 Proben führen innert 10 Sekunden zu diastolischem Herzstillstand. (Mit Ringer nicht oder nicht völlig reversibel.)

b) Mit Ringer verdünnte Autolysate (8—12 Tage alt).

2 : 1 Verdünnung: Alle 3 Proben führen innert 10 Sek. zu diastol. Herzstillstand. Mit Ringer reversibel.

3 : 1 Verdünnung: Alle 3 Proben führen zu sehr starker neg. inotroper Wirkung.

4 : 1 Verdünnung: Alle Autolysate führen zu mäßiger bis starker neg. inotroper Wirkung sowie im allgemeinen zu einer deutlichen Frequenzsteigerung. Die neg. inotrope Wirkung ist bei den Proben mit Säurezusatz am stärksten, am schwächsten bei denjenigen mit Laugenzusatz. Die einzelnen Autolysatgruppen (A, B, C, etc.) zeigen verschiedene Grade von Haemolyse (20—90 %). Je höher der Grad der Haemolyse, umso stärker die neg. inotrope Wirkung. Von den 3 Proben eines Autolysates zeigt wiederum diejenige mit Säurezusatz den höchsten Grad der Haemolyse (geringe Resistenz des Hgl. gegenüber verdünnten Säuren). Autolysat 22 Tage alt: gleiche Wirkung wie 8—12 Tage alte Autolysate..

Versuche mit gleichem Autolysat zugleich an 2 isol. Herzen:

Herz I zeigt stärkere neg. inotrope Wirkung als Herz II.

9 : 1 Verdünnung: Die Autolysate führen zu leichter pos. inotroper Wirkung. Frequenz unverändert. Die größten Ausschläge zeigt die Probe mit Laugenzusatz, die kleinste diejenige mit Säurezusatz.

39 : 1 Verdünnung: Die Autolysate führen zu stärkerer pos. inotroper Wirkung. Frequenz unverändert. (As, An, Al.)

Kontrollversuche:

a) An Stelle von Autolysat wird defibriniertes Frischblut 2 Std. nach Entnahme verwendet. Verdünnung mit Ringer 4 : 1. Wirkung: Starke pos. inotrope Wirkung, Frequenzzunahme.

b) An Stelle von Autolysat wird nach Gefrieren haemolysiertes Frischblut (2 Std. nach der Entnahme) verwendet. Verdünnt mit Ringer 4 : 1. Wirkung: Nach 10 Sek. diastol. Herzstillstand, nach 1 Min. beginnt sich das Herz spontan zu erholen. (Grad der Haemolyse 92 %.)

c) Zum Autolysat wird tropfweise aufsteigend $CaCl_2$ (konzentr. wie in Ringerlösung) gegeben. (Grund: Paralyse einer evtl. K-Wirkung) Wirkung: Die neg. inotrope Wirkung des Autolysats wird zunehmend schwächer, ohne daß dieselbe bei weiterer Ca-Zugabe vollständig ausgeschaltet werden kann.

d) Ringer ohne $CaCl_2$ führt zu diastolischem Stillstand innerhalb von 10 Sek. Durch aufsteigende Zugabe von $CaCl_2$ lassen sich beliebige Grade von neg. inotroper Wirkung erreichen.

e) Ringer mit Überschuß an KCl führt je nach Dosierung des letzteren zu mehr oder weniger starker neg. inotroper Wirkung. Durch tropfweise Zugabe von $CaCl_2$ (gleiche Konz. wie in Ringerlösung) wird die neg. inotrope Wirkung zunehmend schwächer, ohne daß sie durch weitere Zugabe völlig ausgeschaltet werden kann.

f) Ringer + tropfweise Zugabe von $^1/_{10}$ n. HCl (10 %) führt rasch zu diastol. Herzstillstand.

g) Ringer + tropfweiser Zusatz von $^1/_{10}$ n. NaOH (10 %) führt rasch zu systolischem Herzstillstand.

Schlußfolgerungen:

Die mit den Menschenblut-Autolysaten am isol. Froschherz erzielten Resultate sind als reine Kaliumwirkungen aufzufassen. Die Versuche ergeben keine Anhaltspunkte für die Existenz weiterer toxischer Stoffe im Blutautolysat. Die Resultate bestätigen eine Verstärkung der Kaliumwirkung durch Säure, eine Abschwächung durch Lauge.

2. Versuche am Meerschweinchen

a) Meerschweinchen I: 1 ccm Menschenblutautolysat (9 Tage) subcut injiziert.
Wirkung: Das Tier zeigt keine Anzeichen einer Intoxication.

b) Meerschweinchen II: 5 ccm Autolysat (12 Tage) subcutan. Wirkung: nach 1 Std. etwas große, frequente Atmung, ziemlich starke motor. Unruhe. Tachycardie. Vollständige Erholung nach 2 Stunden.

Menschenblut-Autolysat intravenös verabfolgt:

c) Meerschweinchen III: Urethan-Narkose, Freilegen der V. jugularis re. (Gewicht: 400 g.)

1. Versuch: 1 ccm 9-tägiges Autolysat (A) innerhalb ¼ Min. i. v. injiziert. Wirkung = 0..

2. Versuch: 1 ccm 12-tägiges saures Autolysat (Bs) innerhalb ¼ Min. i. v. injiziert. Wirkung: 1 Min. nach Beginn der Injection wird die Atmung groß und frequent (von 40 auf 80). Herzfrequenz vorerst normal, ½ Minute später plötzlicher Atmungsstillstand, Bradycardie (120 auf 60). Nach einer weiteren Minute Herzstillstand. Exitus.
Section: Auffallend starke venöse Stauung. Beim Eröffnen der Vv. fließt viel flüssiges, schwärzliches Blut ab. Herz: Li. Vorhof zeigt noch geringe Pulsationen. Inhalt flüssiges Blut, ebenso in den Lungen. Letztere nicht kollabiert.

d) Meerschweinchen IV: Urethan-Narkose. Freilegen der V. jugul. (Gewicht 550 g.)

3. Versuch: 1 ccm bas. Autolysat (Bl) innerhalb ¼ Minute. i. v. Wirkung = 0.

4. Versuch: 1 ccm 12-tägiges Autolysat (C) i. v. Wirkung: 2 Min. nach Beginn der Injektion größere, schnellere Atmung, nach 3½ Min. tiefe stockende Atmung. Allmähliche Erholung nach 5 Min.

5. Versuch: 5 Min. nach. 4. Versuch Reinjection (1 ccm C innerhalb ¼ Min.).
Wirkung: Nach 20 Sek. rasche, oberflächliche Atmung. Nach 3 Min. erholt. Gelegentlich einzelne Krämpfe der hinteren, schwächer auch der vorderen Extremitäten bei Inspirationsstellung des Thorax.

6. Versuch: Reinjection 1 ccm Bs innerhalb ¼ Min. i. v. Wirkung = 0. Extrem. Krämpfe unverändert.

7. Versuch: 1 ccm saures Autolysat (As) innerhalb ¼ Min. i. v. Wirkung = 0. Krämpfe unverändert.

e) Meerschweinchen V: (650 g).

8. Versuch: 1 ccm 12-tägiges Autolysat (D) innerhalb 20 Sek. i. v. Wirkung: 1½ Min. nach Beginn der Injection rasche oberflächliche Atmung (120). Nach 2½ Min. sinkt die Atmungsfrequenz wieder auf 80 und bleibt unverändert. Auch hier treten kurz dauernde ton klon. Krämpfe der hint. und dann auch der vord. Extremitäten bei Inspirationsstellung des Thorax auf. Nach 7½ Min. Atmungsfrequenz 60.

9. Versuch: 1 ccm 10-tägiges Autolysat (A) innerhalb ¼ Min. i. v. Wirkung = 0.

10. Versuch: 1 ccm 13-tägiges Autolysat (B) i. v. Wirkung: Entsprechend Versuch 8. Nach 5 Min. vollständig erholt.

11. Versuch: 1 ccm Dl i. v.; Wirkung = 0.

12. Versuch: 1 ccm Ds i. v.; Wirkung: Entsprechend Versuch 8, jedoch deutlich stärker. Nach 2 Min. rasche, große Atmung (130). Stärkere ton. klon. Krämpfe. Nach 10 Min. Erholung.

13. Versuch: 1 ccm E (10 Tage) i. v.; Wirkung = 0.

14. Versuch: 1 ccm F (11 Tage) i. v.; Wirkung = 0.

15. Versuch: 1 ccm Fs (11 Tage) i. v.: Wirkung entsprechend Versuch 8. Erholt sich jedoch rasch (5 Min.).

16. Versuch: 1 ccm Luft i. v.; Exitus.

Weitere Versuche, das Autolysat nach Trepanation unter die Dura

auf die Hirnoberfläche zu bringen, mißlangen. Ein Tier ging an Narkosetod, ein zweites an Gehirnverletzung während der in Narkose vorgenommenen Operation zugrunde.

3. Versuche am Menschen

1. Versuch: 2 Tr. 12-tägiges Autolysat werden im Selbstversuch in den re. Conjunctivalsack gebracht.
Wirkung: Flüchtiger, brennender Reiz, keine Hyperaemie.

Bei allen weiteren Versuchen werden je 0,1 ccm unverd. Blutautolysat intracutan injiziert (Oberarmhaut). (Die Buchstaben A, B, T etc. bezeichnen die verschiedenen Pat., denen das Blut entnommen wird.)

2. Versuch: 10-tägiges (Autolysat mit Säurezusatz) Ts am Selbstversuch. Wirkung:
   a) Lokal: Stärkeres Brennen mit dem Einsetzen der Injection. Nach 4 Min. bildet sich um die zentrale blauviol. Verfärbung ein deutlich erhabener, weißlicher Hof (Quaddel). Nach 8 Min. ist die zentrale Verfärbung abgeblaßt. Sichtbar bleibt allein die weißliche Quaddel von 5-Rp.-Stück-Größe, die jetzt von einem allmählich wachsenden hellroten Hof umgeben ist. Nach 30 Min. ist die Quaddel verschwunden und durch eine rötliche, leicht erhabene, druckempfindliche Schwellung ersetzt. Der rote Hof beginnt von den Rändern her abzublassen. Nach 5 Std. Stichstelle erbsgroß dunkelrot verfärbt. Druckempfindlichkeit an der Injectionsstelle noch während 2—3 Tagen deutlich!
   b) Allgemein: Nach ½ Stunde leichtes Unbehagen, Gefühl von Schwere im Kopf, allgemein leicht hypotonischer Zustand mit Schwächegefühl in den Gliedern. (Vergleichbar einem Status nach Grippe). — Dauer dieser Allgemeinerscheinung: ca. 1 Stunde. Nachher völlig erholt.

3. Versuch: 10-tägiges (Autolysat ohne Zusatz) T am Selbstversuch (6 Stunden später). Wirkung:
   a) Lokal: Entspricht derjenigen von 2a.

b) Allgemein: Entspricht 2b, wird jedoch nicht so intensiv empfunden.

4. Versuch: 10-tägiges (Autolysat mit Laugenzusatz) Tl am Selbstversuch (15 Stunden später). Wirkung:
   a) Lokal: Entspricht 2a außer: Brennen bei der Injection nur angedeutet. Keine Druckempfindlichkeit an der Injectionstelle.
   b) Allgemein: Fehlt vollständig!

Parallelversuche:

1. Defibriniertes Frischblut, 0,1 ccm i. cut. (2 Stunden nach Entnahme)
   Wirkung: a) Lokal: Fehlt.
   b) Allgemein: Fehlt.
2. Frischblut-Haemolysat, 0,1 ccm i. cut. (2 Stunden nach Entnahme), — (nach Gefrieren und Auftauen)
   Wirkung: a) Lokal: Fehlt.
   b) Allgemein: Fehlt.

Kontrollversuche an 4 Versuchspersonen (I, II, III, IV):

(alle erhalten 12-tägiges Autolysat Y, 0,1 ccm i. cut.)

5. Versuch:
   I Wirkung:
   a) Lokal: Entspricht derjenigen von 2a).
   b) Allgemein: Nach 15 Min. eigenartiges Gefühl von Unbehagen und Leere im Kopf. Leicht hypoton. Allgemeinzustand («Gripperekonvaleszenz»). Dauer ca. 1½ Stunden.
   II Wirkung: (Eigenblut)
   a) Lokal: Entspricht derjenigen von 2a.
   b) Allgemein: Nach 30 Min. entsprechend 1b.
   III Wirkung:
   a) Lokal: Etwas schwächer als diejenige von 2a. (Injection scheint subcutan zu liegen.)
   b) Allgemein: Nach 30 Min. subj. Unbehagen, Gefühl von «Kater mit schwerem Kopf». Leicht hypotonischer Allgemeinzustand: Dauer: 1—1½ Stunden.
   IV Wirkung:
   a) Lokal: Entspricht 2a.

b) Allgemein: Nach 45 Min. subj. etwas Unbehagen, leicht hypotonisch mit geringem Schwächegefühl in den Gliedern. Kopf o. B. Erscheinungen sehr gering und flüchtig. Dauer 5—10 Min.

Kontrollversuche mit demselben Autolysat mit Säure- resp. Laugenzusatz sofort nach der Entnahme

A. I. u. II. erhalten Ys (1 ccm Säurezusatz).
Wirkung: Lokal entspricht Ia u. IIa.
Allgemein entspricht Ib u. IIb, jedoch etwas verstärkt und von längerer Dauer.

B. III u. IV. erhalten Y 1 (1 ccm Laugenzusatz).
Wirkung: Lokal entsprechend IIIa u. IVa.
Allgemein keine Wirkung.

6. Versuch: Zwei Blutsorten (A, B) werden nach steriler Entnahme in je 1 Petrischale mit sterilem Glasstab leicht gerührt (um Erythro nicht zu schädigen), die Gerinnsel entfernt und die flüssigen Reste steril zentrifugiert. Die Seren werden steril abpipetiert, in sterile Glasröhrchen eingefüllt, mit kleinem Luftraum luftdicht verschlossen und im Brutschrank 12 Tage aufbewahrt. Verwendung nach Kontrolle der Sterilität an 4 Versuchspersonen (I—IV).

I Erhält Serumautolysat A (aus definibrin. Blut) 0,1 ccm i. cut.
Wirkung:
a) Lokal: Stärkeres Brennen, nach 4 Min. Quaddelbildung mit zentraler Rötung der Injectionsstelle. — Wachsender roter Hof um die Quaddel. Injectionsstelle nicht druckempfindlich!
b) Allgemein: Fehlt.

II Erhält Serumautolysat A.
Wirkung:
a) Lokal: Entsprechend Ia, leichtes Brennen bei der Injection.
b) Allgemein: Fehlt.

III Erhält Serumautolysat B.
Wirkung:
a) Lokal: Entsprechend Ia.
b) Allgemein: Fehlt.

IV Erhält Serumautolysat B.

Wirkung:

a) Lokal: Entsprechend Ia.

b) Allgemein: Fehlt.

7. Versuch: *2* Blutsorten (C, D), deren Gesamtautolysate nach 8 Tagen an je *2* Versuchspersonen tox. Allgemeinerscheinungen machten, werden steril entnommen (je 10 ccm) und in je einem Reagenzröhrchen mit 10 % einer sterilen 3,9 % Na. citratlösung zentrifugiert. Das Plasma wird steril abpipetriert und erhält pro ccm 1 Tr. einer sterilen 5 % Ca-chloridlösung, um die Zitratwirkung rückgängig zu machen. Nach luftdichtem Verschluß Aufbewahren im Brutschrank (12 Tage). Die Proben gerinnen, das ausgepreßte Serum wird (steril!) für die Versuche verwendet. 4 Versuchspersonen (I—IV).

I u. II erhalten je 0,1 ccm ausgepreßtes Serum C.

Wirkung:

a) Lokal: Entsprechend 6. Versuch, Ia. Einmal starkes Brennen, einmal Brennen erst nach einer Minute. Keine Druckempfindlichkeit an der Injectionsstelle.

b) Allgemein: Fehlt.

III u. IV erhalten je 0,1 ccm ausgepreßtes Serum D.

Wirkung:

a) Lokal: Entsprechend 6. Versuch, Ia. Brennen jeweils erst ca. 1 Minute nach der Injection.

b) Allgemein: Fehlt.

8. Versuch: *2* Blutsorten (E, F). 30 ccm werden nach steriler Entnahme auf je 3 Reagenzröhrchen (E I, E II, E III) verteilt und wie üblich im Brutschrank der Autolyse überlassen. Verwendung nach Probe auf Sterilität. 4 Versuchspersonen (I—IV).

Untersuchungen mit verschieden alten Autolysaten:

1 erhält nach 12-stündiger Autolyse 0,1 ccm E I i. cut.

Wirkung:

a) Lokal: Mittelstarkes Brennen bei der Injection. — Quaddel nach 4 Min. Roter Hof. Keine Druck-

empfindlichkeit an der Injectionsstelle!

b) Allgemeines: Fehlt.

II erhält dasselbe und reagiert wie I.

I u. II erhalten 24-stündiges Autolysat E I:
Wirkung bei beiden wie nach 12 Stunden.

I u. II erhalten 48-stündiges Autolysat E II:
Gleiche lokale, keine allgemeine Wirkung.

I u. II erhalten 4-tägiges Autolysat E II:
Gleiche lokale, keine allgemeine Wirkung..

I u. II erhalten 6-tägiges Autolysat E III:
Gleiche lokale, keine allgemeine Wirkung..

I u. II erhalten 9-tägiges Autolysat E III (steril):
I zeigt gleiche lokale, keine allgemeine Wirkung. II zeigt gleiche lokale Wirkung, dazu jedoch erstmals Druckempfindlichkeit an der Injectionsstelle während 2—3 Tagen! Außerdem deutliche allgemeine Wirkung!
(Nach 15 Min. allgemeines Unbehagen, leicht hypoton. Zustand mit Schwere im Kopf. Dauer ca. 1 Stunde.)

I u. II erhalten 12-tägiges Autolysat E III (steril):
Beide zeigen gleiche lokale und deutliche allgemeine Wirkung. Letztere bei I weniger intensiv als bei II. Bei beiden Druckempfindlichkeit an der Injectionstelle während 2—3 Tagen!

III u. IV erhalten gleich alte Autolysate (F I, F II, F III) in derselben Reihenfolge injiziert.
Wirkung:

a) Lokal: Entsprechend derjenigen der Versuchspersonen I u. II. Keine Druckempfindlichkeit an der Injectionsstelle!

b) Allgemein: Bis zum 12. Tag bei beiden fehlend. Wiederholung der Injection am 15. Tag ergibt ebenfalls keine allgemeine Wirkung.

9. Versuch: Einem 12-tägigen sterilen Blutautolysat (H) werden unmittelbar vor der Injection steigende Mengen einer sterilen 2½ % Na-phosphoric-Lösung zugegeben. (0, 2,

4, 6, 8 Tr.) Dieselbe Versuchsperson erhält die 5 entsprechenden Injectionen unmittelbar hintereinander. (Freie Aminosäuren im Autolysat Ursache der lokalen Quaddebildung?)

Lokale Wirkung: Verschieden starkes Brennen bei der Injection (unabhängig vom Basenzusatz). Bei allen 5 Injectionen finden wir dieselbe lokale Wirkung mit gleich großer Quaddel und gleich starker Rötung.

10. Versuch: Dasselbe 12-tägige Blutautolysat (H) macht an einer weiteren Versuchsperson (I) nach ½ Std. deutliche Allgemeinerscheinungen (0,1 ccm i. cutan). (Hypotonischer Allgemeinzustand, Leere im Kopf, «Grippereconvaleszenz». Dauer 1—1½ Std.)

Lokal: Druckempfindlichkeit während 2—3 Tagen.

Es werden nun zu 10 ccm sterilem Autolysat H 1 ccm steriles bas. Phosphat (siehe Versuch 9) zugegeben und die Probe kurz geschüttelt.

Versuchsperson I erhält 5 Min. später 0,1 ccm i. cut. (H + 10 % Base).

Ebenso eine weitere Versuchsperson II.

Wirkung: Keine Allgemeinerscheinungen bei I und II. Keine lokale Druckempfindlichkeit.

11. Versuch: Von einer weiteren Blutsorte A, deren Gesamtautolysat bei 2 Versuchspersonen nach 12 Tagen die üblichen Allgemeinerscheinungen machte, werden folgende Proben angelegt:

a) 10 ccm werden (steril) in den Brutschrank gebracht. Nach 24 Std. wird das Serum steril abpipetriert und in gesondertem sterilem Reagenzglas mit kleinem Luftraum luftdicht verschlossen und aufbewahrt. (As.) Dem Sediment wird die dem Serum entsprechende Menge steriler Ringerlösung zugegeben und die Probe wieder im Brutschrank aufbewahrt (A. sed.).

b) 10 ccm Zitratblut A werden steril zentrifugiert. Das Plasma wird daraufhin steril abpipetriert und wie das Serum gesondert aufbewahrt (Ap). Zum Sediment wird auch hier die dem Plasma entsprechende

Menge steriler Ringerlösung zugegeben und die Probe in den Brutschrank gestellt (A. zitr.-sed.).

Nach 12-tägiger Autolyse werden die 4 (sterilen!) Blut proben 6 verschiedenen Versuchspersonen injiziert. (2 verschiedene Proben im Abstand von ½ Tag an je 3 Personen) und auf das Zustandekommen der üblichen Allgemeinerscheinungen geachtet.

Resultat: Keine der 4 Autolysatproben macht an je 3 Versuchspersonen irgendwelche Allgemeinerscheinungen. Keine Druckempfindlichkeit an der Injectionsstelle wie bei toxischen Autolysaten!

12. Versuch: 2 Versuchspersonen zeigen auf ein weiteres, 10-tägiges Blutautolysat B nach 45—60 Min. deutliche Allgemeinerscheinungen. Ebenso Druckempfindlichkeit lokal während 2—3 Tagen. 5 ccm Autolysat B werden daraufhin der Dialyse unterworfen (in steriler Fischblase in ein Bad sterilen Aqua dest. gehängt. Das Aqua dest. wird innert 24 Std. 2 mal steril gewechselt und leicht bewegt (ca. 20 ccm). Dialyse bei 37 ° im Brutschrank). Das Dialysat (steril) wird nach 24 Std. erneut injiziert. Resultat: Das Dialysat führt (nach 24 Std.) bei den gleichen Versuchspersonen nicht mehr zu Allgemeinerscheinungen. Auch besteht keine lokale Druckempfindlichkeit!

13. Versuch: Injection von $^1/_{10}$ mg Histaminchlorhydrat intracutan (4 Versuchspersonen entsprechend Versuch 5). Wirkung:

a) Lokal: Stärkeres Brennen ca. ½ Min. post injectionem. Die «dreifache Hautreaktion» (Rötung der Einstichstelle, zentrale Quaddelbildung mit nach der Peripherie wachsendem roten Hof) tritt etwas rascher auf als nach Autolysatinjection. (Quaddel schon nach 2—3 Min.) Rötung deutlich stärker als nach Autolysatinjection!

b) Allgemein: Fehlt vollständig! Die Injection hinterläßt keine Druckempfindlichkeit an der Injectionsstelle.

Lokale Wirkung der intracutan injizierten Blutautolysate am Menschen

Aufnahme 1:

Zeigt lokale Wirkung 10 Min. nach Injektion von $^1/_{10}$ ccm 10tägigem Autolysat T, mit 10% Säurezusatz ($^1/_{10}$ n. HCl) proximal, ohne Zusatz distal.

Aufnahme 2:

Zeigt neg. lokale Wirkung nach Injektion von $^1/_{10}$ ccm Frischblut-Haemolysat (nach Gefrieren, 2 Std. nach Entnahme) links, und pos. lokale Wirkung desselben Blutes nach 10 Tagen steriler Autolyse, ($^1/_{10}$ ccm i. cut.) rechts.

(Beide Wirkungen 10 Min. nach Injektion.)

Uebersichtstabelle über Versuche am Menschen

(Es wurden je 0,1 ccm verschieden alte, sterile Autolysate intracutan injiziert)

1. Hauptversuche		Alter (nach Blutentnahme)	Zusatz	Lokale Wirkung (dreif. Reaktion)	Dr.-Empfindlichkeit (an der Inj.-Stelle während 2—3 Tagen)	Allgemeinwirkung (A, B, E etc. = verschiedene Blutautolysate, S = Säurezusatz, L = Laugenzusatz)
A. Gesamtblutautolysat	A	8—12 Tage	Säure	pos.	**pos.**	T_S, Y_S, 3 Vers. P.* **alle pos.**
			—	pos.	**pos.**	A, B, C, D, E, F, Y, T, 18 Vers. P. 16 pos. 2 neg.
			Länge	pos.	neg.	T_L, Y_L, 3 Vers. P. alle neg.
	B	12 Std.	—	pos.	neg.	E, F 4 Vers. P.* alle neg.
		24 Std.	—	pos.	neg.	E, F 4 Vers. P. alle neg.
		48 Std.	—	pos.	neg.	E, F 4 Vers. P. alle neg.
		4 Tage	—	pos.	neg.	E, F 4 Vers. P. alle neg.
		6 Tage	—	pos.	neg.	E, F 4 Vers. P. alle neg.
		9 Tage	—	pos.	**1 pos.** 3 neg.	E, F 4 Vers. P. → **1 pos.** 3 ng.
		12 Tage	—	pos.	**2 pos.** 2 neg.	E, F 4 Vers. P. → **2 pos.** 2 ng.
		15 Tage	—	pos.	beide neg.	F 2 Vers. P. beide neg.
B. Serumautolysat (aus Frischblut)		8—12 Tg.	—	pos.	neg.	A, B 7 Vers. P. alle neg.
C. Sedimentautolysat in Ringerlösung (aus Frischblut)		8—12 Tg.	—	pos.	neg.	A 3 Vers. P. alle neg.
D. Plasmaautolysat (aus Citratblut)		8—12 Tg	—	pos.	neg.	A 6 Vers. P. alle neg.
E. Sedimentautolysat in Ringerlösung (aus Citratblut)		8—12 Tg.	—	pos.	neg.	A 6 Vers. P. alle neg.
2. Nebenversuche						
F. Defibriniertes Frischblut		2 Std.	—	neg.	neg.	T Selbst-Vers. neg.
G. Frischblut-Haemolysat		2 Std.	—	neg.	neg.	T Selbst-Vers. neg.
H. Histaminchlorhydrat ($^1/_{10}$ mg. intracutan)			—	pos.	neg.	4 Vers. P. alle neg.

* Versuchspersonen

Schlußfolgerungen

1. Entsprechend den Versuchen Lenggenhagers an Kaninchen wird durch eigene Versuche am Meerschweinchen auf 6 verschiedene, i. v. verabreichte Menschenblutsorten ein toxisches Autolysat (B) gefunden. Dasselbe zeigt mit Säurezusatz die stärkste (Exitus), mit Zusatz von Lauge gar keine Wirkung (Versuche 2, 3, 10). Auch von den übrigen, am Meerschweinchen weniger oder gar nicht toxisch wirksamen Autolysatproben zeigen diejenigen mit Säurezusatz die verhältnismäßig stärkste Wirkung. Alle Proben mit Laugenzusatz wurden ohne irgendwelche Allgemeinerscheinungen ertragen.

2. Durch intracutane Verabreichung von kleinsten Mengen Blutautolysat lassen sich am Menschen überraschend starke toxische Wirkungen erzielen. Die Versuche mit über 20 verschiedenen Blutsorten ergeben auch hier, daß nicht jedes Autolysat (wenigstens in diesen kleinen Mengen) toxische Erscheinungen auslöst. Auch scheint es daß deutliche Unterschiede in der Empfindlichkeit einzelner Menschen gegenüber dem «Autolysatgift» bestehen, währenddem auch hier wiederum die Proben mit Säurezusatz am stärksten wirksam erscheinen. Autolysate mit Laugenzusatz erweisen sich erneut als unwirksam. Ebenso finden wir die toxischen Wirkungen des abgebauten Blutes nie vor dem 8. Tag nach Beginn der sterilen Autolyse. Weiterhin verlangt die aus den Versuchen am Menschen hervorgehende Tatsache Beachtung, daß nur Gesamtblutautolysatproben zu toxischen Allgemeinerscheinungen führen, während nach getrennter Autolyse von Serum, Plasma und den Sedimenten (Serum resp. Plasma durch sterile Ringerlösung ersetzt) diese Allgemeinreaktionen ausnahmslos fehlen.

Alle Autolysatproben führen zu lokalen Erscheinungen an der Injectionsstelle, währenddem entsprechende Frischblutproben dieselben vermissen lassen. Mit Ausnahme der Autolysate mit Laugenzusatz führen alle Gesamtblut-Autolysate, die auch eine Allgemeinwirkung hervorrufen (mit oder ohne Säurezusatz) zu einer während 2–3 Tagen anhaltenden, schmerzhaften Druckempfindlichkeit an der Injectionsstelle. Bei Beobachtung der sterilen Blutautolyse in vitro (kleiner Luftraum, Brutschranktemperatur 37 °) sind folgende Feststellungen bemerkenswert: Nach erfolgter Gerinnung und nach Auspressen des Serums erscheint das Gerinnsel zunächst als mas-

sives Koagulum. Etwa vom 4. Tag an beginnt sein Zerfall und wird seine Konsistenz wieder zunehmend weicher. Die anfangs nach Durchschütteln schmutzig-rötliche Färbung des Autolysats wird allmählich dunkler, letzteres infolge Haemolyse klarer. Nach 10—12-tägiger Autolyse findet sich das Autolysat als sirupöse Masse und ist bräunlich-schwarz oder schokoladeartig gefärbt. Eine elektrische PH-Bestimmung bei verschieden altem sterilen Autolysat hat interessanterweise eine mit dem Alter langsam zunehmende Alkalität ergeben.

PH von 8-tägigem sterilen Autolysat: 7,54
PH von 15-tägigem sterilen Autolysat: 7,59
PH von 35-tägigem sterilen Autolysat: 7,65

Diskussion

I. Die lokale Reaktion nach intracutaner Injection von Blutautolysat am Menschen

Aus den Versuchen geht hervor, daß jedes Blutautolysat (mit oder ohne Säuren- oder Laugenzusatz) zu einer komplexen Reaktion an der Injectionsstelle und in der umgebenden Haut führt. So finden wir 1. ein mehr oder weniger starkes Brennen gleich zu Beginn der Injection, 2. eine Rötung an der Einstichstelle nach ca. 20 Sek., 3. eine Quaddelbildung nach 4—5 Min., sowie endlich 4. einen nach 3—5 Min. sich in die Umgebung der Einstichstelle ausbreitenden roten Hof, der dann langsam von den Rändern her wieder abblaßt. Bemerkenswerte Unterschiede in der Intensität dieser lokalen Reaktion konnten bei den einzelnen Autolysaten und bei den verschiedenen Versuchspersonen nicht festgestellt werden. Einzig das «Brennen» zu Beginn der Injection wurde individuell verschieden intensiv empfunden ließ jedoch bezüglich Art des Autolysats (toxisch oder nicht toxisch, Säure- oder Laugenzusatz) jede Gesetzmäßigkeit vermissen.

In den Arbeiten von L e w i s (8, 9) finden wir die beschriebenen Hautreaktionen als «dreifache Reaktion» bezeichnet. Der Autor findet diese Trias voneinander unabhängiger Erscheinungen (Rötung der Einstichstelle, Quaddelbildung und roter Hof) nicht nur nach Injek-

tion von Histamin in die menschliche Haut, sondern er deutet sie als typische Reaktion derselben auf die verschiedensten äußeren Reize (chemische, elektrische, starke mechanische). In allen diesen Fällen soll der komplexen Reaktion, die als zwei Gefäßwand- (Quaddelbildung, Rötung der Einstichstelle) und ein lokal-nervöser Mechanismus (roter Hof) aufgefaßt wird, das Freiwerden eines histaminähnlichen Faktors als Folge einer durch den Reiz entstandenen Gewebsverletzung zugrunde liegen. Lewis kam nach weiteren Untersuchungen zum Schluß, daß es sich bei der freiwerdenden H-Substanz um nichts anderes als um freies oder lose gebundenes Histamin selbst handle.

Neben den oben erörterten lokalen Hauterscheinungen, die alle Autolysatinjektionen auslösten, ist eine weitere während der Versuche gemachte Feststellung von Interesse. Alle Autolysate nämlich, welche neben der üblichen lokalen Reaktion auch eine Allgemeinwirkung (Hypotonie, Druck- oder Leeregefühl im Kopf) auslösten, hinterließen neben der «dreifachen Reaktion» an der Injectionsstelle der Versuchspersonen eine 2 bis 3 Tage anhaltende, schmerzhafte Druckempfindlichkeit, die als ausgesprochene lokale Entzündung aufzufassen ist. Dieselbe fehlte immer bei Autolysaten mit Laugenzusatz, dann auch bei Frischblutinjektionen, sowie nach Injektion von Histamin (wobei bis zu 1 mg Histaminchlorhydrat injiziert wurde).

II. Toxische Autolysatstoffe mit Allgemeinerscheinungen

Die nach Injektion einzelner Blutautolysate an Mensch und Tier auftretenden Allgemeinerscheinungen deuten darauf hin, daß nach mindestens 8-tägigem sterilem Blutabbau im Autolysat äußerst toxische Stoffe enthalten sein können. Ob es sich dabei um einen einzelnen oder um mehrere, sich in ihrer pharmakologischen Wirksamkeit vielleicht unterstützende Stoffe handelt, soll deshalb an dieser Stelle nicht weiter diskutiert werden, weil nach dem Stand der heutigen Forschungen durchaus beide Möglichkeiten in Frage kommen. Die aus unseren Versuchen resultierende Feststellung, daß verschiedene der verwendeten Blutautolysate weder am Menschen noch am Tier zu Allgemeinerscheinungen führen, läßt auch infolge des doch recht engen Rahmens, in dem die Versuche zur Durchführung kamen, die Frage offen, ob die «Spätgifte» in jedem älteren, sterilen Blutautolysat zu finden sind, oder ob es neben der naheliе-

genden Annahme von bloßen Unterschieden in der Konzentration der toxischen Stoffe auch wirklich pharmakologisch völlig «unwirksame Autolysate» gibt. Die unzweifelhaft äußerst toxische Allgemeinwirkung selbst kleinster Dosen gewisser Autolysate auf Mensch und Tier spricht wohl eher für die Annahme einer möglichen größeren Schwankungsbreite in der Konzentration der betreffenden Giftstoffe. Die Tatsache, daß nur Gesamtblutautolysate toxisch sind (nicht aber Serum-, Plasma- oder die entsprechenden Sedimentautolysate), legt weiterhin den Gedanken nahe, daß an der Bildung der wirksamen Spätgifte im Verlaufe der Autolyse sowohl Serum wie korpusculäre Elemente beteiligt sein müssen.

Die schwierigste Frage, deren Lösung selbst von berufener Seite bis heute noch aussteht (F r e u n d, Z i p f u. a. m.) dürfte in der chemischen Darstellung und damit in der Identifizierung der spätgiftartigen Stoffe zu suchen sein. Selbstverständlich lassen sich auch nach unseren Versuchen und Beobachtungen höchstens mutmaßliche Schlüsse ziehen, umsomehr, als die Einbeziehung biologischer Untersuchungen den Rahmen dieser Arbeit bei weitem überschritten hätte.

Von den seit Jahren zur Diskussion stehenden pharmakologisch wirksamen Stoffen, die auch für die Toxizität der Blutautolysate möglicherweise verantwortlich sind, seien erwähnt:

1. D a s H i s t a m i n

Nach G u g g e n h e i m (10) gehört es in die große Gruppe der «biogenen Amine», denen als Stickstoffprodukte des intermediären Stoffwechsels eine mehr oder minder starke Basizität durch Bindung einer oder mehrerer Aminogruppen an einen Kohlenwasserstoffrest gemeinsam ist.

Das normale menschliche Blut enthält Histamin nur in äußerst geringen Mengen von 0.03 –0,06 mg pro ccm. Es ist zu 70—100 % an die Leucocyten gebunden, währenddem der Rest im Serum vorhanden ist. (Leuco : Serum = 10—60 : 1.) Diese Histaminmengen allein genügen selbstverständlich nicht, um etwa die starke Toxizität einzelner Blutautolysate erklären zu können. Auch die hohe Resistenz von Histamin gegenüber Laugen würde der Wirkungslosigkeit unserer Autolysate mit Laugenzusatz widersprechen. Damit müßte während des sterilen, autolytischen Blutabbaus Histamin in größerer Menge e n t s t e h e n können, um als Toxin des Auto-

lysats überhaupt in Frage zu kommen. Gegenüber der früheren Anschauung, daß Histamin nur durch bacteriochemische Decarboxylierung aus Histidin entstehen könne, gilt jedoch heute sowohl am Tier wie auch am Menschen bewiesen, daß Histamin auch auf fermentativem Wege (Histidase) aus Histidin durch Abbau entstehen kann. (Holtz und Heise) (11). Auch gewisse Redoxsubstanzen, von denen das Cystein im Serumalbumin sowie im Globin enthalten ist, vermögen das Histidin durch Öffnung des Imidazolringes in Histamin abzubauen. (Holtz und Heise.) Dieser Abbau des Histidins läßt sich wie folgt darstellen:

Aminosäure ($-H_2$)		Iminosäure ($-CO_2$)		Imin ($+H_2$)		Amin
R : CH : COOH	→	R : C : COOH	→	R : CH	→	R : CH_2
NH_2		NH		NH		NH_2

Von den im normalen Menschenblut vorkommenden Aminosäuren, die wir neben Spuren im Plasma zur Hauptsache in dem Erythrocyten finden, enthalten die Abbauprodukte des Globins 11 % Histidin, sodaß es im Verlauf der sterilen Autolyse durch Eiweißabbau im Gesamtblut durchaus zur Bildung einer ausreichenden Menge Histamin kommen könnte, um die z. T. äußerst toxischen Eigenschaften der Blutautolysate zu erklären. Nach den Arbeiten von Henschen (12) wissen wir übrigens, daß wir es bis jetzt nicht in der Hand haben, bestimmte Abbaustufen bei der Autolyse jedesmal mit Gewißheit erhalten zu können, indem letztere einen z. T. reversiblen Vorgang von Ab- und Aufbau darstellt. Diese Prozesse sind beispielsweise stark abhängig von der Reaktion des Milieus, in welchem sie stattfinden. In saurem Milieu herrscht Abbau, in basischem wieder mehr Aufbau vor. Damit wäre zu Gunsten des Histamins allerdings erklärlich, weshalb unsere Autolysatproben, die gleich nach der Blutentnahme 10 % Lauge zugesetzt erhielten, in unseren Versuchen an Mensch und Tier nie toxische Allgemeinerscheinungen gemacht haben. Ungeklärt bliebe dabei allerdings wiederum die Feststellung, daß auch diejenigen Autolysatproben pharmakologisch unwirksam sind, die einen Laugenzusatz erst kurz vor der intracutanen Verabreichung erhielten, währenddem doch für das Histamin seine Resistenz gegenüber Basen charakteristisch ist. Unsere letztgenannten Versuche gelten jedoch in ihrem bescheidenen Ausmaß absolut nicht als bewiesen und läßt sich das Histamin weiterhin in den Vordergrund des Interesses stellen, wenn wir

unsere Versuche an Mensch und Tier mit den längst bekannten diesbezüglichen Histaminwirkungen vergleichen. Im großen und ganzen läßt sich doch eine auffallende Parallelität in den Wirkungen der toxischen Autolysatstoffe mit denen des Histamins feststellen. Der Frosch beispielsweise ist bekanntlich gegen Histamin praktisch unempfindlich (mit Ausnahme äußerst hoher Dosen) und haben auch wir in unseren Versuchen am isolierten Herzen keine Anhaltspunkte für einen toxisch wirksamen Stoff (mit Ausnahme von Kalium) im Autolysat gefunden. Beim Meerschweinchen fanden wir keine Übereinstimmung unserer Autolysatwirkungen mit den vom anaphylaktischen Schock her bekannten Erscheinungen (Bronchialmuskelkrampf, prim. Erstickungstod, sec. Herztod). Lenggenhagers Resultate am Kaninchen zeigen eine auffallende Parallelität zur Histaminwirkung. Hier kommt es im Gegensatz zum Meerschweinchen durch letale Dosen zu primärem Herztod infolge Versagens des re. Herzens. Lenggenhager fand dasselbe durch i. v. Verabreichung von Autolysat. Zwar lassen sich auch beim Menschen gewisse Parallelen zwischen Autolysat- und Histaminwirkung finden, trotzdem wir die bekannten, und unseren Allgemeinerscheinungen nach Autolysat durchaus ähnlichen Wirkungen des Histamin durch i. cut. Verabreichung von bis zu 1 mg Histaminchlorhydrat an keiner Versuchsperson auslösen konnten.

Nach subcutaner Verabreichung von je 1 mg Histamin kam es neben den vielen Magenpatienten, die zur Säureproduktion dieselbe Menge injiziert erhielten, bei weiteren drei Versuchspersonen wohl zu Kopfschmerzen, nie aber zu dem für toxische Autolysate so typischen Mattigkeits- oder Krankheitsgefühl, das wir mit einem hypotonischen Allgemeinzustand oder mit einem Status nach Grippe verglichen haben. Diese Feststellung ist umso merkwürdiger, als sich nach Histamininjektion bei ungefähr gleich großer Quaddelbildung lokal eine deutlich stärkere Rötung als nach Autolysatinjektion finden ließ. Auch hinterließ die Histamininjektion in unseren Versuchen keine anhaltende und schmerzhafte Druckempfindlichkeit an der Injektionsstelle, wie wir sie bei allen toxisch wirksamen Autolysaten als Zeichen einer chronisch entzündlichen Reaktion gefunden haben.

Es muß sich also bei der toxischen Autolysatwirkung wahrscheinlich doch um Stoffe handeln, die wohl histaminähnlich, nicht aber mit Histamin identisch sind (Alkali-labil, lang-anhaltende örtliche Entzündung, stärkere Beeinflussung des Allgemeinbefindens).

2. Tyramin

Dieser ebenfalls der großen Gruppe der «biogenen Amine» angehörende Stoff ist vor allem von Freund (13) zu den von ihm als «Spätgifte» bezeichneten Zellzerfallsprodukten gerechnet worden. Von Histamin unterscheidet sich das Tyramin einerseits durch seine blutdrucksteigernde Wirkung, anderseits wird dessen Bildung durch Alkalizufuhr verhindert. Wie Histamin kann es ebenfalls auf fermentativem Wege aus Tyrosin entstehen, doch gelang es bisher nicht, nach eingehenden Versuchen von Müller, Enger und Arnold, tyraminartige Stoffe im normalen Menschenblut nachzuweisen. Außerdem dürfte auch seine fermentative Bildung in höheren Konzentrationen während der Autolyse kaum in Frage kommen, da der Tyrosinanteil im Globin ungefähr nur 1,3 % gegenüber 11 % des Histidin beträgt. Endlich ist auch die Toxizität des Tyramins als gering zu bezeichnen, da beispielsweise eine i. v. Injection von ½ g (Guggenheim) beim Menschen keine nennenswerten Allgemeinerscheinungen auslöst. Vom Tierexperiment ist übrigens die geringe Toxizität des Tyramins längst bekannt. Meyer und Ecker (14) gelang es schließlich, auch am Menschen die frühere Auffassung der stark toxischen Wirkung des Tyramins auf das Herz (stark inotrope Wirkung, Erhöhung der Frequenzzahl und Neigung zu Pulsirregularitäten) zu widerlegen. Sie bewiesen ferner, daß dem Tyramin neben allgemein peripheren Wirkungen eine solche auf Gehirn und Rükkenmark nur in sehr hohen Dosen zukommt.

Damit dürfte die evtl. fermentative Bildung von Tyramin während der sterilen Autolyse wohl kaum als ursächliches Moment für die Toxizität unserer Blutautolysate in Frage kommen.

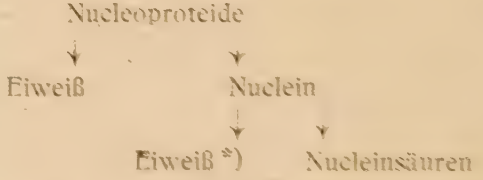
3. Protamine und Histone

Unter den basischen Proteinen sind die Protamine und Histone pharmakologisch von hohem Interesse. Nach Kossel (15) gehören in die Gruppe der Protamine «einfacher gebaute Stoffe, die am Ende einer Reihe von äußerst komplizierten Gebilden, den typischen Proteinen stehen. Von etwa 20 Bausteinen der gewöhnlichen Eiweißstoffe sind in den einfachsten Protaminen nur 4 vorhanden. Demgegenüber enthält die Gruppe der Histone, deren Zugehörigkeit zu den Protaminen biologisch und chemisch zu erkennen ist, eine größere Anzahl von Bausteinen und ist schon in dieser Hinsicht den komplizierten Proteinen ähnlicher. Bisher ist kein Spaltungsprodukt

der Protamine bekannt, welches nicht auch in den typischen Proteinstoffen vorkommt. Auch die Art der Verkettung ist die gleiche. Nach den Untersuchungen von Miescher und Weiss am Rheinlachs ist anzunehmen, daß das Protamin durch einen Abbau höherer Proteine gebildet wird.

Trotzdem bisher typische »Protamine und Histone« nur am Tier zur Darstellung gelangen, möge hier die Frage aufgeworfen werden, ob nicht auch bei steriler Autolyse von Menschenblut solche basische Proteine oder ähnliche Körper durch den Abbau von höheren Proteinen (Nucleoproteide) entstehen und pharmakologisch wirksam werden könnten. Aus den bereits erwähnten Arbeiten von Henschen geht ja mit aller Deutlichkeit hervor, daß die Autolyse einen z. T. reversibeln Vorgang von Ab- und Aufbau darstellt, je nach der Reaktion des Milieus, in der sie sich abspielt.

So ließe sich denken, daß beispielsweise aus Nucleoproteiden, also aus zusammengesetzten Eiweißkörpern, die die wesentlichen Bestandteile aller Zellkerne sind und die von Miescher zuerst in den Kernen von Eiterzellen gefunden wurden, im Verlauf der Autolyse des Menschenbluts durch Abbau Stoffe vom Typus der Protamine und Histone entstehen und pharmakologisch wirksam werden könnten. Dieser Abbau geht bei der peptischen Verdauung ja wie folgt vor sich:



(* vom Typus der Proteine und Histone)

Wir wissen, daß den Protaminen und Histonen eine äußerst starke pharmakologische Wirksamkeit zukommt, während das Globin (histonähnlicher basischer Eiweißstoff) nach Kossel ungiftig ist. Henschen beschreibt die Wirksamkeit der Protamine (intravenös am Tierversuch) wie folgt: »Starke, schnelle Blutdrucksenkung, tödliche Dosis sehr klein, periphere Vasodilatation, zentrale Atemschädigung, Verlangsamung der Gerinnung, Leucopenie«. Weiterhin sei hervorgehoben, daß die Protamine durch Alkalizugabe inaktiviert werden.

4. Porphyrine

Der Gedanke liegt nahe, daß bei der Blutautolyse auch Porphyrine auftreten könnten, welche bekanntlich ebenfalls in recht kleinen Mengen toxisch wirksam sein können. Der chemische Nachweis dieser Substanzen in verschiedenen, 8—12 Tage alten sterilen Blutautolysaten verlief jedoch negativ. (Medizinisch-Chemisches Institut Zürich.)

5. Adenosinverbindungen

Von kreislaufwirksamen Stoffen sind außer Histamin noch verschiedene Adenosinverbindungen im normalen Menschenblut enthalten, die ebenfalls für die Toxizität der sterilen Blutautolysate ursächlich in Betracht fallen können. In der pharmakologischen Wirkung der beiden Substanzen Adeninnucleotid und Histamin spiegelt sich auch zum Teil wieder, was Freund seinerzeit mit Früh- und Spätgift des defibrinierten Blutes bezeichnet hat. Neben Fiske, der im normalen Menschenblut beispielsweise Adenosintriphosphorsäure nachweisen konnte, gelang es Warburg und Christian aus Erythrocyten 3 Nucleotide zu isolieren, und zwar das Diphospho-Pyridinnucleotid, das Triphospho-Pyridinnucleotid, sowie das phosphorylierende Adeninnucleotid, das entweder der Adenosintriphosphorsäure oder der Di-Adenosin-Pentaphosphorsäure entspricht. Was die pharmakologische Wirksamkeit dieser Substanzen betrifft, so interessieren sie deshalb, weil Zipf und Mitarbeiter in mehreren ausführlichen Untersuchungen wahrscheinlich machen konnten, daß ein Teil der pharmakologischen Wirksamkeit von frisch gewonnenem Serum, so beispielsweise die blutdrucksenkende Wirkung am Kaninchen, auf der Anwesenheit von Adeninnucleotid beruht. (Riegler: Kreislaufwirksame Stoffe im Blut).

Endlich hat Fleisch in verschiedenen Arbeiten über eine gefäßerweiternde Substanz berichtet, die bei der Haemolyse der roten Blutkörperchen frei wird, und die er schließlich sowohl physiologisch als chemisch in der Hauptsache als Adenosintriphosphorsäure identifizieren konnte.

Klinische Bedeutung

Das Auftreten von toxischen Autolysatstoffen im Menschenblut ist für die Klinik von außergewöhnlichem Interesse. Überall da wo es im Organismus zu Blutungen kommt, die nicht rasch resorbiert

werden, findet auch in mehr oder weniger großem Ausmaß ein Abbau von Blutbestandteilen statt. Da sich aber aus unseren Versuchen ergeben hat, daß toxische Autolysatstoffe nur dann auftreten, wenn das Gesamtblut an Ort und Stelle während mehreren Tagen liegen bleibt und der sterilen Autolyse anheimfällt, so kommen gewisse Blutungen ins Gewebe und in Körperhöhlen von vornherein in Wegfall. Während wir nämlich bei Blutungen in Körperhöhlen immer eine Secretion in das ergossene Blut hinein finden, die die Bedingungen für eine reine Autolyse ändert, findet anderseits bei Haematonen in lockerem Gewebe eine rasche Resorption der Blutflüssigkeit statt, sodaß es zu einer Autolyse des Gesamtbluts und damit zur Bildung toxischer Autolysatstoffe gar nicht kommen kann. Bedingung für das Auftreten letzterer ist also, daß die Blutung in ein straffes, gefäßarmes Gewebe zustande kommt, wo das Blut längere Zeit liegen bleiben, und die sterile Autolyse am Gesamtblut vor sich gehen kann, oder auch wo durch Fibrin die resorbierenden Flächen überzogen werden. Bei der zufälligen operativen Freilegung solcher «Herde» (Seite 8, Fall I) stoßen wir dann jeweils auf ein sirupöses, durch Abbau «schokoladebraun» bis schwärzlich verfärbtes flüssiges Blut, wie wir es auch in vitro bei fortgeschrittener, steriler Autolyse erhalten. Diese Parallelität der Farbveränderung läßt denn auch die allerdings nicht bewiesene Annahme zu, daß der autolytische Blutabbau in vitro und in vivo sich in ähnlichen Bahnen bewegen dürfte. Unsere Versuche haben gezeigt, daß in diesen Blutautolysaten pharmakologisch äußerst toxische Substanzen entstehen können, die selbst in kleinsten Konzentrationen (0,1 ccm Autolysat i. cut.) am Menschen ganz ansehnliche Allgemeinerscheinungen auslösen können. Bei den 4 (Seite 6—9) angeführten klinischen Fällen, die noch durch eine ganze Anzahl ähnlicher ergänzt werden könnten, stieß man beim operativen Eingriff immer auf solche «Herde» abgebauten, verfärbten, flüssigen Blutes. Sie demonstrieren alle in durchaus ähnlicher Weise toxische Allgemeinerscheinungen, deren Ursache kaum anders zu erklären ist als durch die Bildung toxischer Autolysatstoffe. Als solche Allgemeinerscheinungen seien erwähnt: Plötzlicher Temperatur- und Pulsanstieg, Schmerz, zunehmende Somnolenz bis zu tiefstem Sopor. Geradezu klassisch ist das freie Intervall von ca. 8 Tagen zwischen Blutung und Einsetzen der Allgemeinerscheinungen in Fall I und II (Seite 6), genau entsprechend unserer Feststellung, daß die Autolysate nie

vor dem 8. Tag nach der Blutentnahme am Menschen toxische Allgemeinwirkungen auslösten. Weiterhin ist die Annahme naheliegend, daß auch am Menschen eine genügend hohe Konzentration des Autolysatgiftes zum Tode führen kann, nachdem es sich durch dermaßen hohe Toxizität auszeichnet. Diese Annahme spricht durchaus für die toxische Reflextheorie Lenggenhagers bei mittleren und kleinen Embolien, wo der intravasalen Bildung von Autolysatgiften durch autolytische Prozesse in den Thromben nichts im Wege steht. Die neue Theorie des Reflextodes kann im Rahmen dieser Arbeit als weiterhin gestützt betrachtet werden.

Es ist selbstverständlich, daß selbst bei größeren Haematomen, wo doch auch Autolyse auftritt, keine tödliche Wirkung entfaltet werden kann, da die hier langsam stattfindende Resorption nicht der intravenösen, sondern der subcutanen Einverleibung der sich bildenden Giftstoffe entspricht.

Erwähnenswert erscheint in diesem Zusammenhang die Frage, ob nicht der meist letale Ausgang einer Pachymeningitis haemorrhagica interna mit der Wirkung eines Autolysatgiftes in Verbindung gebracht werden kann. Dabei können natürlich nur die kleinsten Blutungen in die Dura zur Diskussion stehen, da die größeren Blutungen durch Auseinanderdrängen der pachymeningitischen Membranen ein sog. Haematom der Dura mater entstehen lassen, eine nach innen «polsterartig» vorragende Blutbeule, die bis Faustgröße erreichen, das Gehirn wie eine Kappe bedecken und tief eindrücken kann. Der letale Ausgang erscheint hier durch Hirnkompression verständlich.

Bei geringgradigeren Blutungen dagegen findet man an der Innenfläche der Dura, besonders an der Konvexität und oft nur einseitig, Lagen von mehr oder weniger durchsichtigen, abziehbaren Membranen (Fall III und IV), die durch Blutfarbstoff diffus oder fleckig rot, dunkelbraun oder rostbraun gefärbt sind, und welche die Dura oft sehr erheblich verdicken können. Es besteht wohl kein Zweifel, daß auch hier das in die Dura ergossene geronnene Blut allmählich der Autolyse anheimfällt. Auch erscheint es wahrscheinlich, daß trotz dem durch Einwachsen von Granulationsgewebe locker gewordenen Gewebe im Blutungsbereich eine rasche Resorption der Blutflüssigkeit nicht zustandekommen kann, da die Abflußmöglichkeit in dem sonst gefäßarmen Duraanteil sehr beschränkt sein dürfte. Damit sind die Voraussetzungen zur Bildung von Autolysatgiften gegeben, und es

kann daraus wohl geschlossen werden, daß sie im Verlauf der progredienten, d.h. schubweise verlaufenden Erkrankung plötzlich einmal nach Erreichen einer bestimmten Konzentration und durch Resorption zum Tode führen kann.

Schließlich sind die auf gynaecologischem Gebiet nicht so seltenen Fälle erwähnenswert, wo Patienten mit lokal peritonitischem Abdominalbefund (Appendicitis) auf den Operationstisch kommen, wobei man nach Eröffnen des Abdomens «nur» eine autolysiertes Blut enthaltende «Schokoladencyste» des Ovariums findet. Auch Fälle von Strumen sind nicht so selten, wo die Anwesenheit solcher «Schokoladecysten» das Krankheitsbild einer acuten Strumitis vortäuschen können. Endlich seien Fälle von Periorchitis haemorrhagica erwähnt, die ebenfalls plötzlich zu Schmerz, Temperatur- und Pulsanstieg, sowie reaktiver, starker Wandverdickung führen können.

Zusammenfassung

Als Ausgangspunkt für diese Arbeit dienten die von Lenggenhager 1934 veröffentlichten Tierversuche mit Menschenblutautolysat, sowie eine Reihe klinischer Krankheitsbilder aus der chirurgischen Universitätsklinik Bern, die anhand bestimmter Symptome auf das Vorhandensein toxischer Stoffe im sterilen Blutautolysat aufmerksam machten. Die Resultate Lenggenhagers werden dabei kurz gestreift, sowie Auszüge aus einzelnen Krankengeschichten angeführt.

1. Einleitend werden bisherige Forschungsergebnisse auf dem Gebiet der zu den körpereigenen Wirkstoffen gehörenden «Früh- und Spätgifte» kurz zusammengefaßt.
2. Die Herstellung von sterilen Menschenblutautolysaten die teilweise zwecks PH-Verschiebung 10 % Säure ($^1/_{10}$ n. HCl) resp. Lauge ($^1/_{10}$ n. NaOH) zugesetzt erhielten, wird beschrieben, ebenso die mit diesen Autolysaten ausgeführten Versuche an Mensch und Tier.
   a) Die am isolierten Froschherzen erzielten Ergebnisse werden als reine Kaliumwirkungen durch weitgehende Haemolyse des

abgebauten Blutes aufgefaßt und durch Paralyse der K-Wirkung mit $CaCl_2$ bewiesen.

b) Am Meerschweinchen werden auf sechs verschiedene, i. v. verabfolgte Blutautolysate ein toxisch wirksames Autolysat gefunden, das mit Säurezusatz die stärkste (Exitus), mit Laugenzusatz jedoch keine Wirkung ergibt.

c) An Selbstversuchen sowie an einer Reihe von Versuchspersonen wird durch intracutane Verabfolgung die Wirkung kleinster Mengen von sterilen Blutautolysaten geprüft. Von über 20 verwendeten Autolysaten führen alle zu lokalen Erscheinungen an der Injektionsstelle. Diese bestehen in einer dreifachen Reaktion: Rötung an der Injektionsstelle, zentrale Quaddelbildung, peripherer roter Hof. Alle Autolysate, außer denjenigen, die Lauge zugesetzt erhielten, hinterlassen außerdem eine während 2—3 Tagen anhaltende, schmerzhafte Druckempfindlichkeit an der Injektionsstelle. Mit den meisten Autolysaten läßt sich auch eine Allgemeinwirkung am Menschen erzielen. Dieselbe besteht in einem individuell verschieden stark empfundenen «hypotonischen Allgemeinzustand» (vergleichbar der Gripperekonvaleszenz) mit Schweregefühl im Kopf, leichtem Schwindel etc. Diese Allgemeinwirkung tritt durchschnittlich ½ Stunde nach intracutaner Verabfolgung von nur $^1/_{10}$ ccm sterilen Autolysates auf. Sie fehlt ausnahmslos bei weniger als 8-tägiger Autolyse sowie bei allen Autolysaten, die Lauge zugesetzt erhielten. Erhielt das Blut dagegen Säure zugesetzt, so wird die Wirkung am intensivsten empfunden. Frischblutproben (defibriniert, Haemolysat nach Gefrieren) ergeben zum Unterschied 2 Stunden nach Entnahme weder eine lokale noch eine allgemeine Wirkung nach intracutaner Injektion.

3. Die durch Autolysat hervorgerufene lokale Wirkung wird diskutiert und mit der von Lewis beschriebenen «dreifachen Hautreaktion» durch Freiwerden einer H-Substanz (= freies oder lose gebundenes Histamin) auf die verschiedensten äußeren Reize identisch befunden. Die auffallend starke toxische Allgemeinwirkung selbst kleinster Mengen steriler Autolysate an Mensch und Tier wird diskutiert, wobei angenommen wird, daß im Verlauf eines mindestens 8-tägigen, sterilen Blutabbaus im Autolysat ein

bis mehrere, sich in ihrer pharmakologischen Wirksamkeit evtl. unterstützende toxische Stoffe in mehr oder weniger größerer Konzentration gebildet werden. Es wird ferner auf die verschiedene Empfindlichkeit einzelner Versuchsobjekte (Mensch und Tier) gegenüber diesen toxischen Stoffen hingewiesen. Da nicht alle Autolysate zu Allgemeinerscheinungen an Mensch und Tier führen, muß dabei die Frage offen gelassen werden, ob es neben einer größeren Schwankungsbreite in der Konzentration der Giftstoffe evtl. auch völlig «unwirksame Autolysate» gibt.

Eine Reihe für die toxische Wirkung steriler Autolysate ursächlich in Betracht fallender Stoffe werden angeführt, wobei das Histamin an erster Stelle diskutiert wird, da jedenfalls eine gewisse Parallelität in seiner Wirkung mit derjenigen der Blutautolysate besteht. Außerdem wird auf die Möglichkeit einer Histaminbildung auf fermentativem Wege durch Abbau von Histidin im Verlauf der Blutautolyse hingewiesen. Gegen Histamin aber sprechen: Alkalilabilität, langanhaltende örtliche Entzüngung und stärkere Beeinflussung des Allgemeinbefindens.

Von weiteren für die Toxizität der Autolysate möglicherweise verantwortlichen Stoffen werden angeführt: Tyramin das sich allerdings nur durch eine geringe Toxizität am Menschen auszeichnet, ferner Protamine und Histone, die bis anhin jedoch in ihrer typischen Form nur am Tier zur Darstellung gelangten, wobei jedoch darauf hingewiesen wird, daß beispielsweise durch Abbau von Nucleoproteiden pharmakologisch wirksame Stoffe vom Typus der Protamine und Histone entstehen können. Weiter werden erwähnt die Porphyrine, die ebenfalls in recht kleinen Mengen toxisch wirksam sein können, deren chemischer Nachweis jedoch in verschiedenen Autolysatproben negativ verlief. Endlich finden Erwähnung die verschiedenen Adenosinverbindungen, die durchaus als toxische Stoffe im Blutautolysat vorhanden sein können, deren teilweise recht komplizierter Nachweis jedoch den Rahmen dieser Arbeit weit überschritten hätte.

4. Die klinische Bedeutung des Auftretens von toxischen Stoffen im sterilen Blutautolysat wird erörtert, wobei die Voraussetzungen für die Möglichkeit einer Gesamtblutautolyse bei Blutungen im Organismus (Blutungen im Gewebe und Körperhöhlen) diskutiert werden. Die toxische Reflextheorie Lenggenhagers für

mittlere und kleine Lungenembolien wird bestärkt, und endlich wird auf die auffallende Parallelität der Farbveränderungen bei fortschreitender, steriler Blutautolyse in vitro und vivo hingewiesen, woraus der Schluß gezogen wird, daß sich wohl entsprechend der autolytische Blutabbau in ähnlichen Bahnen bewegen dürfte.

Die im ersten Abschnitt dieser Arbeit erwähnten Tierversuche konnten im Physiologischen Institut der Universität Bern ausgeführt werden. Für das Entgegenkommen möchte ich an dieser Stelle Herrn Prof. von Muralt meinen aufrichtigen Dank aussprechen.

Literaturverzeichnis

1. Lenggenhager: Entlarvung der Frühgifte. Grenzgeb. Med. u. Chir. 1936.
2. Riegler: Hefters Handbuch der Exp. Pharmakologie, Erg. Bd. **7**, 63.
3. Freund: Arch. f. Exp. Path. und Pharm. Bd. 180, 1935.
4. Zipf und Gebauer: Arch. f. Exp. Path. u. Pharm. Bd. 189, 249.
5. Bischof, Grab, Kopfhammer: Hoppe Seylers Zeitschr. f. Physiolog. Chemie 1931, Bd. **199.** 135, Bd. **200,** 153.
6. Handovsky: Klin. Wochenschrift 1922, 1752.
7. Lenggenhager: Helvetia Medica Acta, Bd. 1, Heft 3, 1934.
8. Lewis: Die Blutgefäße der menschlichen Haut, 1938.
9. Feldberg und Schilf: Monographie aus dem Gesamtgebiet der Physiologie der Pflanzen und Tiere, Bd. 20, 1930.
10. Guggenheim: Die biogenen Amine 1938.
11. Holtz und Heise: Naunyn Schm. Arch. **186,** 684, 1937.
    Holtz und Janisch: Naunyn Schm. Arch. **186,** 684, 1937.
12. Henschen: Schweiz. med. Wochenschrift 1929.
13. Freund: Arch. f. Exp. Path. u. Pharm. Bd. 179, 15, 1935.
14. Meyer und Eckers: Arch. f. Exp. Path. u. Pharm. Bd. 189, 200.
15. Kossel: Einzeldarstellungen aus dem Gesamtgebiet der Biochemie, Bd. II (herausgegeben v. S. Edlbacher). Verlag F. Deuticke Leipzig u. Wien, 1929.
16. Fleisch: Pflügers Arch. f. d. ges. Phys. d. Menschen u. d. Tiere, Bd. 239, Heft 3 u. 4, Bd. 241, Heft 1.

Curriculum vitae

Am 7. 2. 12. in Winterthur geboren, besuchte ich daselbst Primar- und Oberrealschule. Medizinstudium nach Ergänzungsprüfung in Latein, mit Semestern in Zürich, Bern, München, Rostock und Wien. Eidg. Staatsexamen im Herbst 1939 in Bern. Seither als Assistenz- und Militärarzt tätig.